
Dr. EDGAR SAMANIEGO ROJAS

Profesor Principal de Farmacología U. C.

Dr. DANIEL HIDALGO CHAVEZ

Profesor Ginecología del Hospital docente de Ambato.

Dr. MARIO PAREDES

Profesor de Fisiopatología de la Facultad de Medicina U. C.

INTRODUCCION

Durante el ciclo menstrual normal opera una secuencia fisiológica de mucho interés: producción y circulación de estrógenos, oleada de LH y a veces aumento de FSH, ovulación y secreción de progesterona, regresión del cuerpo lúteo. Inicialmente la producción de estrógenos corresponde a las células teca-les del folículo bajo el comando de la FSH (1), conforme el folículo madura hay un ligero aumento en la secreción estrogénica pero se requiere para que la maduración sea completa a más de FSH, cantidades detectables de LH plasmática, sin cuyo requisito ni el folículo madura, ni hay producción estrogénica (2, 3).

Durante todo este período las concentraciones plasmáticas de LH y en parte también de FSH se mantienen prácticamente constantes debido a la acción cibernética negativa que ejercen los estrógenos sobre el centro tónico de LH en el hipotálamo medio-basal (4, 5). Entre 24 a 48 horas antes de la ovulación la producción ovárica de estrógenos es masiva y se alcanza un pico que desencadena la liberación en oleada de LH mediante la acción de feedback positivo del estrógeno actuando en el centro cíclico para LH (6,7), según se puede apreciar en la Fig. Nº 1.

La oleada de LH y parece que el aumento de FSH (8) desencadenan la ruptura foli-cular y el escape del ovocito de segundo orden iniciando la formación del cuerpo lúteo y la producción de progesterona; como el cuerpo amarillo sigue produciendo estrógenos estos irán ejerciendo sobre él una acción luteo-lítica hasta conseguir la regresión fisiológica del cuerpo lúteo (9) y con ello, reiniciación

INFLUENCIA DE LA AMPICILINA SOBRE EL ESTRIOL Y PREGNANDIOL URINARIOS DURANTE EL CICLO MENSTRUAL

de las secuencias que dejamos descritas. Al parecer, los estrógenos producen luteolisis interfiriendo en la función del cuerpo lúteo, alterando la actividad y los niveles de la anhidrasa carbónica (10), o bien, liberando prostaglandina F₂-alfa desde el útero (11). El presente reporte tiene por objeto verificar la reducción de niveles estrogénicos urinarios producida por la ampiciclina y que ha sido reportada por otros investigadores (12) en mujeres gestantes no infectadas. Pensamos que el mantener niveles estrogénicos bajos en la fase folicular temprana no produce bloqueo de LH pero, el bloqueo del pico estrogénico preovulatorio impediría la oleada de LH con el consiguiente ciclo monofásico y baja producción o producción de niveles no dosificables de progesterona.

MATERIALES Y METODOS

Se escogieron 5 mujeres voluntarias: 2 primíparas, 2 nulíparas y una múltipara entre 22 y 30 años de edad, de raza blanca, educación superior, en buen estado de salud físico-mental, con ciclos menstruales regulares entre 27 y 29 días de duración, menstruaciones de 3 a 4 días en cantidad moderada que no recibieron ningún tipo de medicación dos meses antes y durante el tiempo de la investigación.

Se utilizaron cápsulas de 250 mg de d(-) alfa aminobencil-penicilina, ampiciclina, (Ampibex "Life").

Se realizaron dosificaciones de estriol: urinario en orina de 24 horas los días 7, 13 y 21 y de pregnandioli los días 21 y 26 de un ciclo normal, estas cifras se utilizaron como testigo: las mismas determinaciones se hicieron en los días correspondientes a un se-

gundo ciclo en el cual las pacientes tomaron ampiciclina que fue administrada por vía oral los días 10, 11 y 12 del ciclo en dosis de: 2 gramos el día 10 y 3 gramos los días 11 y 12 dividida en tomas a las 7 a.m., 12 m., 5 y 10 p.m.

Para la determinación del estriol urinario se aplicó un procedimiento rápido de extracción utilizando una resina neutra: Amberlite XAD-2 en cantidad de 4 a 5 gramos depositados en columnas de vidrio de 0.8 centímetros de diámetro con un flujo de salida de XX gotas por minuto aproximadamente, según la técnica de Sjoval et.al. para volumen de orina de 1 ml. (13).

El eluido alcohólico se sometió al reactivo de Kober y se realizó una lectura a: 470, 510 y 550 milimicrones; las cifras se sometieron a la corrección propuesta por Allen. Simultáneamente se realizaron pruebas con 10, 20, 30 y 50 mcg/ml. de solución alcohólica de estriol standard (puro).

Las lecturas correspondientes se relacionaron con las lecturas de las pruebas para su cálculo en relación al volumen de orina de 24 horas (14).

Para las determinaciones de pregnandioli se utilizó cromatografía de capa delgada según la técnica de Sulimovici (15). Se buscaron los valores promedios de las cifras de estriol y pregnandioli urinarios de las 5 mujeres y se determinó la probabilidad estadística aplicando el test de la t de Student.

RESULTADOS

I.—**Estriol Urinario.**— Las determinaciones realizadas durante el ciclo testigo reportaron

cifras de estrógeno urinario en mucho aproximadas a las encontradas en otros laboratorios por otros investigadores y que expresadas en valores individuales o promediales revelan una curva normal (16,17); en efecto, la 1ª semana del ciclo (día 7) se encontró una cifra promedio de 11.01 mcg./24 horas de estriol urinario, cifra que subió en el día 13 a 21.54 \pm 3.12 mcg./24 horas y volvió a bajar en el día 21 a 12.56 mcg./24 h. según se puede observar en la tabla N° 1.

Después del tratamiento con ampicilina se observó que hay una reducción considerable en los valores urinarios de estrógeno, especialmente en aquellos que se determinaron en la orina recolectada a partir de las 10 horas luego de la última toma de ampicilina; los valores promediales de las diferencias y la probabilidad se anotan en la Tabla N° 2.

II.—Pregnandiol Urinario.—Durante la fase lútea temprana (día 21) el valor promedio fue de 3.1 mg./24 h. aunque el error estándar fue alto \pm 1.6 debido a que mientras en 4 de las cinco pacientes los valores oscilaron entre 1.2 y 1.9 mg./24 h., en una de ellas se encontró un valor tan alto de 9.4 mg./24 h. Después del tratamiento con ampicilina la cifra promedio fue de 0.88 mg./24 h. pero la probabilidad fue mayor 0.3 debido en gran parte a la cifra tan elevada encontrada en la paciente a que hacemos referencia.

En 4 de las 5 pacientes las cifras de pregnandiol disminuyeron con relación a las correspondientes en el ciclo control; sólo en una paciente primípara la cifra de 1.932 mg./24 h. subió a 3.9 mg./24 h. en el día 21 del ciclo, después de recibir ampicilina; sin embargo en esta misma paciente durante el día 26 las cifras de pregnandiol bajaron de

1.5 mg./24 h. después de tomar ampicilina. Ver Tabla N° 3 y Fig. N° 2.

DISCUSION

Se ha reportado que varias sustancias producen reducción en los niveles plasmáticos y urinarios de estrógenos entre ellas los corticosteroides (18), la aminoglutetimida y la cianoketona (19), la cicloheximida (20) y varios antibióticos como la actinomicina D(21), la neomicina (22) y la ampicilina (12). El mecanismo por el cual los antibióticos ejercen este efecto no es claro, para la ampicilina se especula en el sentido que podría alterar la circulación enterohepática de los estrógenos influyendo sobre la flora bacteriana intestinal (12), pero bien podría ocurrir que altere la síntesis ovárica de estrógenos afectando algún sistema enzimático implicado en la esteroidogénesis e incluso, interfiriendo la síntesis de RNA o DNA necesarios para la síntesis de esta hormona; no de otro modo se explicaría la caída de los valores de pregnandiol urinario a más de 8 días de haberse administrado ampicilina en mujeres con ciclos menstruales, tal como pudimos observar en nuestra experiencia. De todos modos los resultados aquí obtenidos confirman el reporte previo de Willman en el sentido de que la ampicilina administrada por vía oral en dosis de 2 gramos diarios divididos en 4 tomas en mujeres gestantes producen caída de las concentraciones plasmáticas de estrógenos. Aunque el autor considera que este efecto puede deberse a una redistribución del estrógeno en los varios compartimentos materno-fetales, porque encontró, que las concentraciones de la hormona en la sangre del cordón umbilical no fueron modificadas por la ampicilina (12). Nosotros pensamos que debe existir otro me-

canismo, puesto que en mujeres no gestantes la ampicilina fue capaz de reducir los niveles estrogénicos en orina de 24 horas en el 100% de los casos investigados y con una probabilidad menor a 0.05; por otro lado Willman y Pulkkinen comprobaron que no hay bloqueo renal para la eliminación de estriol ni que los metabolitos de ampicilina afectaron al estriol en las muestras de orina.

Sabemos además que el factor predominante para la ovulación es la oleada de LH que antecede en aproximadamente 12 horas a la liberación de óvulo, a su vez, debe existir una señal ovárica que sintonizada en el eje hipotálamo-hipófisis y más estrictamente a nivel del sistema límbico (amígdala o hipocampo dorsal) desencadene la oleada de LH (1,23) esta señal ovárica es el pico estrogénico que antecede en 12 a 24 horas a la oleada luteinizante (24,25).

Si como queda demostrado, la ampicilina reduce los niveles de estrógeno plasmático, era posible advertir que sería capaz de bloquear el pico estrogénico, dejar a hipotálamo sin feedback positivo y provocar anovulación. Dosificando el pregnandiol urinario es posible, en ausencia de él o con niveles inferiores a 0.5 mg. en 24 horas detectar ciclos monofásicos. En 3 de nuestras 5 pacientes se observó esta reducción del pregnandiol tanto en el día 21 como 26 del ciclo después de tomar ampicilina y en relación con las correspondientes cifras en el ciclo control; aunque las diferencias de los promedios no dieron cifras estadísticamente significativas pensamos que ello se debió a que a más de ser una muestra pequeña, una de las pacientes presentó antes que caída, aumento del nivel urinario de pregnandiol y que, otra paciente con 9.4 mg./24 h. disminuyó a 6.096 después de ampicilina. Esto nos obliga a ampliar la muestra en estudio y quizá

a revisar las dos pacientes en conflicto, para obtener conclusiones definitivas. Estos resultados sugieren que la ampicilina administrada en dosis de 2 a 4 gramos durante los 4 días previos a la ovulación pueden producir ciclos anovulatorios.

No debemos olvidar que la baja de estrógenos producida por la ampicilina puede tener implicaciones de tipo clínico así: la evaluación del estado fetal en el último trimestre de la gestación se hace dosificando los estrógenos urinarios en la madre; debe recomendarse no administrar ampicilina por lo menos 72 horas antes de recoger la muestra; la ingestión a largo plazo de este antibiótico en el último trimestre de la gestación podría afectar el desarrollo fetal.

Finalmente, cuando se haga evaluación de pacientes estériles se tendrá cuidado en prohibir el uso de ampicilina durante el tiempo que dure la investigación de la paciente, en especial si el criterio del médico está orientado a pensar en un trastorno hormonal como causa de esta esterilidad.

RESUMEN

En 5 mujeres adultas voluntarias con ciclos menstruales normales nulíparas y multíparas, se dosificó el estriol urinario de 24 h. durante las tres primeras semanas del ciclo y el pregnandiol en las dos últimas antes y después de la administración de ampicilina (2 y 3 gramos diarios por vía oral en cuatro tomas los días 10, 11 y 12 del ciclo). Se encontró que los niveles de estriol urinario fueron significativamente reducidos por la ampicilina (P. menor que 0.05) y los valores de pregnandiol fueron compatibles con ciclos anovulatorios en 3 de las 5 pacientes.

SUMMARY

The amount of estriol was determined in urine of 24 hours from 5 nullipara and multipara adult women volunteers with normal menses during the first three weeks of the menstrual cycle and pregnandiol in the last two weeks before and after an administration of ampicillin (2 and 3 g orally four times a day during the 10th, 11th and 12th days of the cycle). Levels of urine estriol were significantly reduced by ampicillin (P less than 0.05) and pregnandiol levels were compatible with the anovulatory cycles in three of five patients.

AGRADECIMIENTO:

A los Laboratorios "Life" que entregaron la ampicilina para este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.—SPEROFF, L., and VANDEWIELE, R.: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 109:234, 1971.
- 2.—TAYMOR, M., BERGER, M., THOMPSON, I., and KARAM, K.: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 114:445, 1972.
- 3.—ESHKOL, A., and LUNENFELD, B.: *Acta Endocrinol.* 54:91, 1967.
- 4.—KARSH, F. J., DIERSCHKE, D. J., WEICK, R. F., YAMAJI, T., HOTCHKISS, J., and KNOBIL, E.: *Endocrinology* 92:799, 1973.
- 5.—PIVA, E., ZANISI, M., and MARTINI, L.: *Experientia.* 27:337, 1971.
- 6.—KUPPERMAN, H. S., EPSTEIN, J. A., BLATT, M. H. G., and STONE, A.: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 75:301, 1958.
- 7.—YAMAJI T., DIERSCHKE, D. J., HOTCHKISS, J., BHATTACHARYA, A. N., SURVE, A. H., and KNOBIL, E.: *Endocrinology.* 89:1034, 1971.
- 9.—KARSCH, F. J., KREY, L. C., WEICK, R. F., DIERSCHKE, D. J., and KNOBIL, E.: *Endocrinology.* 92:1148, 1973.
- 10.—MAKLER, A., and McI MORRIS, J.: *Fertil. Steril.* 22:204, 1971.
- 11.—CALDWELL, A. B. V., TILLSON, S. A., BROCK, W. A., and SPEROFF, L.: *Prostaglandins.* 1:217, 1972.
- 12.—Willman, K., and PULKKIMEN, M. O.: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 109:893, 1971.
- 13.—SJOVALL et. al.: *Clin. Chim. Acta.* 27:354, 1970.
- 14.—YAMADA, K.: *Clin Endocrinol.* 20:887, 1972.
- 15.—SULIMOVICI, S., LUNENFELD, B., and SHELESMYAK, C.: *Acta Endocrinológica.* 9:97, 1965.
- 16.—GOBELSMAN, U.: *Clin. Quim. Acta.* 43:285, 1973.
- 17.—FAIMAN, C., and RYAN, R. J.: *L. Clin Endocrinol. Metab.* 27:1711, 1967.
- 18.—BULLOCK, W., and KAPPAUF, BARBARA.: *Endocrinology.* 92:1625, 1973.
- 19.—WARREM, J. C., and SHEATUM, S.: *J. Clin. Endocrinol.* 27:433, 1967.
- 20.—JONES, CT., and BANKS, P.: *J. Neurochem.* 16:825, 1969.
- 21.—BONDESON, C. A., EDSTROM, A., and BEVIZ, A.: *J. Neurochem.* 14:1032, 1967.
- 22.—PULKKIMEN, M. O., and WILLMAN, K.: *Am. J.*
- 23.—WILDSCHUT, J.: *Organorama.* Año 10 (3): 3, 1973.
- 24.—KIRTON, K.T., NISWENDER, C. G., MIDGLEY, A. R., Jr. C. S.: *J. Clin. Endocr.* 30:105, 1970.
- 25.—ODELL, W. D., and SWERDLOFF, R. S.: *Proc. Nat. Acad. Scin.* 61:529, 1968.

TABLA N° 1

NIVELES DE ESTRIOL URINARIO ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON AMPICILINA

Día del ciclo	Ciclo testigo		Ciclo con ampicilina	
	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$
13	21.54	3.12	6.52	3.3
21	12.56	3.07	7.88	1.5

Los valores están dados en mcg./24 h.

TABLA N° 2

VALORES DE ESTRIOL Y PREGNANDIOL URINARIOS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON AMPICILINA. SE EXPRESAN LOS PROMEDIOS DE LAS DIFERENCIAS

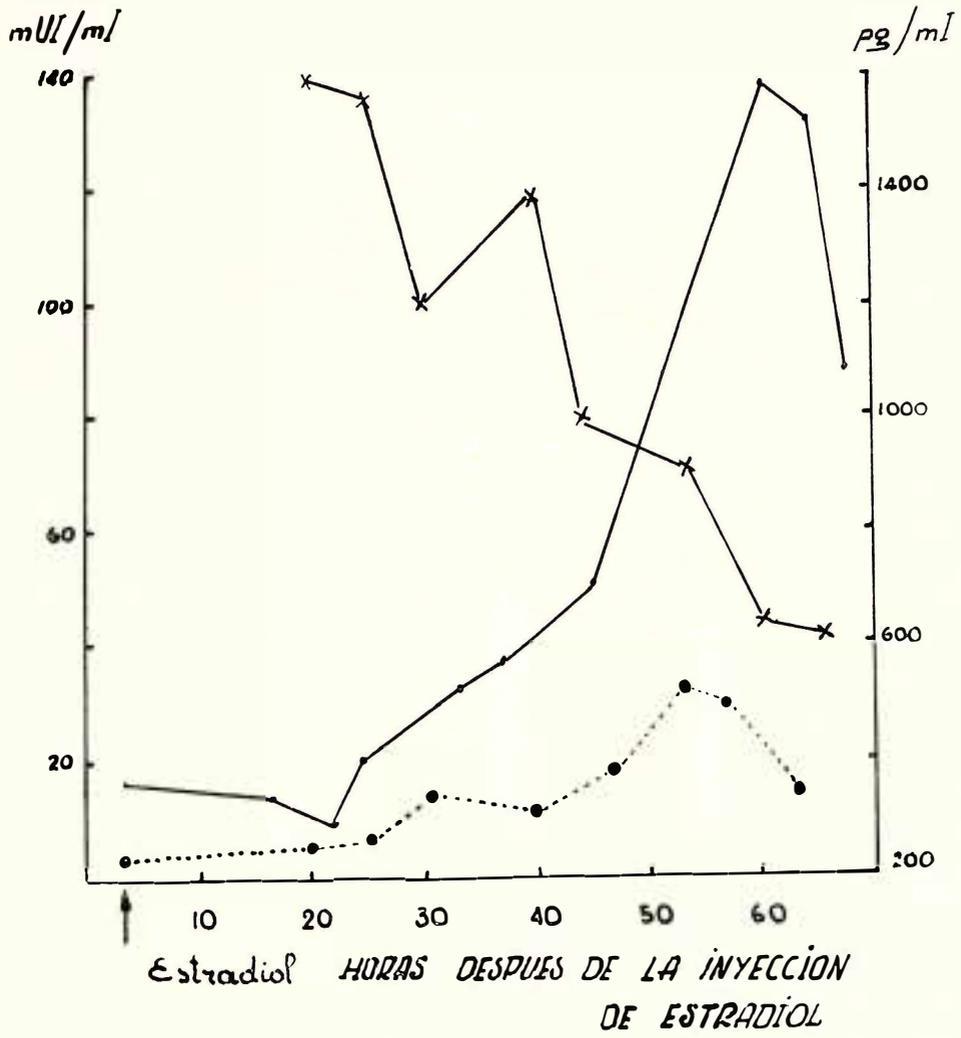
Días del ciclo	\bar{X} mcg./24h.	$S_{\bar{X}}$	P.
7	0.58	0.70	0.9
13	12.024	4.9	0.05
21	4.68	2.52	0.2
21	2.21 N°	1.9	0.3
26	0.69 N°	0.32	0.1

N° mg./24h.

TABLA N° 3

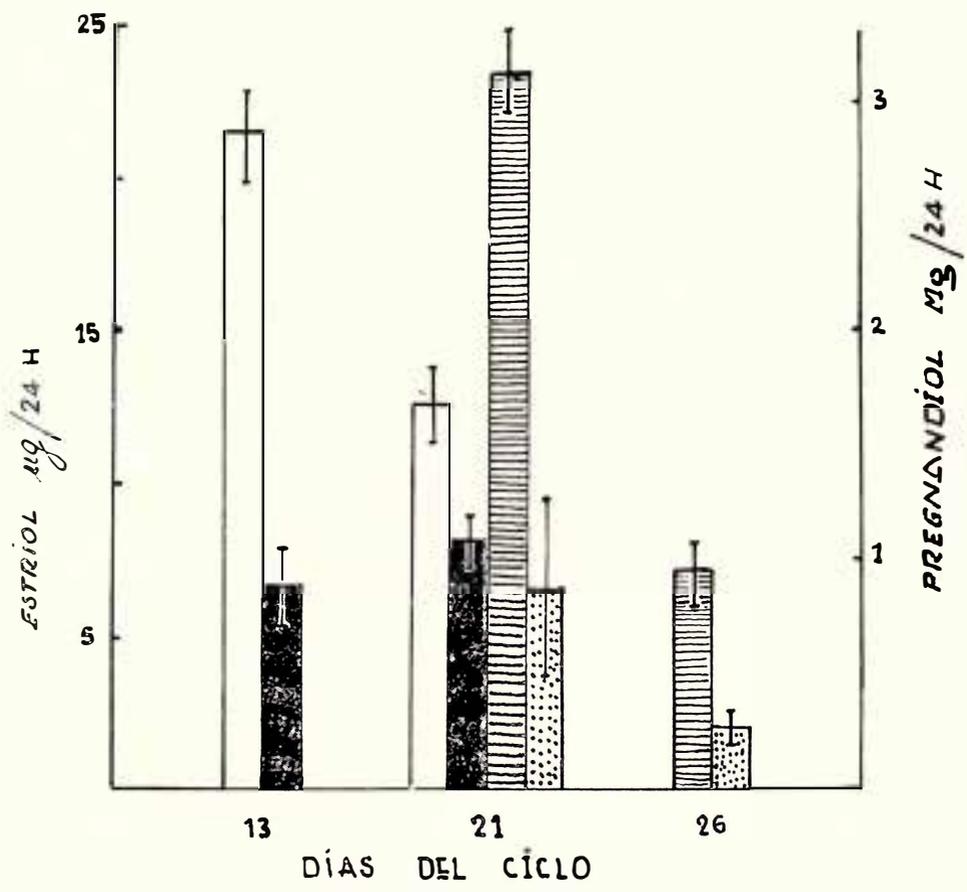
VALORES DE PREGNANDIOL URINARIO ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO Y CON AMPICILINA

Día del ciclo	Ciclo testigo		Ciclo con ampicilina	
	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$
21	3.1	1.6	0.88	0.75
26	0.91	0.3	0.22	0.10



- LH mU.l/ml
- x— FSH mU.l/ml
- ...● ESTRADIOL pg/ml

Niveles séricos de LH, FSH y Estradiol luego de una inyección de benzoato de estradiol en mona Rhesus normales. (Tomado de Taylor y Col. (2).



ESTRADIOL, CONTROL
 ESTRADIOL, AMPICILINA
 PREGNANDIOL, CONTROL
 PREGNANDIOL, AMPICILINA

Influencia de ampicilina sobre el ciclo menstrual. La droga se administró los días 10, 11 y 12 del ciclo. Las dosificaciones de estradiol y pregnandiol urinarios corresponden a orina de 24 horas.